

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 23 日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60410 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 47/30, 9/14, 9/19, 31/4184, 31/4249, 45/00, C07D 403/10, 413/10, A61P 9/00, 9/12, 43/00 (IGARI, Yasutaka) [JP/JP]; 〒658-0015 兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番 25-503号 Hyogo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01191 (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 20 日 (20.02.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-048980 2000 年 2 月 21 日 (21.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 亀井 茂 (KAMEI, Shigeru) [JP/JP]; 〒665-0847 兵庫県宝塚市すみれが丘1丁目7番1-509号 Hyogo (JP). 小島 まみ (OJIMA, Mami) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町1丁目18番地の12-401号 Hyogo (JP). 北吉 正人 (KITAYOSHI, Takahito) [JP/JP]; 〒565-0821 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-911号 Osaka (JP). 猪狩 康孝
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND HARDLY SOLUBLE IN WATER AND PRODUCTION PROCESS AND USE OF THE SAME

(54) 発明の名称: 水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤、その製造法および用途

(57) Abstract: Sustained release preparations containing a physiologically active substance hardly soluble in water, a component obtained by treating with water a polyvalent metal compound hardly soluble in water and a biodegradable polymer which are improved in the release-control and stabilization of the physiologically active substance hardly soluble in water and can be produced by a process suitable for mass production.

(57) 要約:

水に難溶性の生理活性化合物の放出制御や安定化が改善され、しかも、大量生産に適した方法で製造が可能な徐放性製剤として、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤を提供する。

明細書

水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は、水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤、その製造法および用途に関する。

背景技術

- 10 水に難溶性の多価金属および生体内分解性ポリマーを含有する生理活性化合物の徐放性製剤は、例えば、特開平09-221420号、特開平11-315034号、特開平11-322631号などに開示されており、生理活性化合物の放出制御や安定化が可能であることが確認されている。しかしながら、これらの徐放性製剤の製造において、例えば、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属および生体内分解
- 15 性ポリマーを含有するエマルジョン（S/Oエマルジョン）を調製する際に、数時間～半日またはそれ以上の攪拌操作が必要であった。

- 一方、水に難溶性の多価金属化合物は、水にほとんど不溶であるとともに、一般には、水と結合する速度も極めて遅いことが知られており、例えば、酸化亜鉛は水に対しての溶解度が 0.42 mg/100 ml (18℃) とほとんど不溶であるとともに、
- 20 水と結合して水酸化亜鉛となる速度が極めて遅いことが化学大辞典に記述されている。

発明の開示

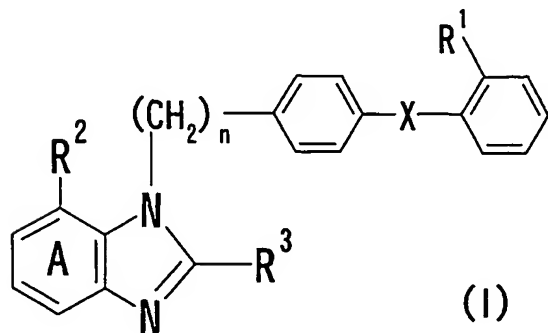
- 本発明は、生理活性化合物の放出制御や安定化がより改善され、しかも、大量
- 25 生産に適した方法で製造が可能な生理活性化合物の徐放性製剤、その製造法および用途を提供する。

上記の課題を解決するために、特に、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属および生体内分解性ポリマーを含有するエマルジョンを短時間（好ましくは1時間以内）で調製しうる生理活性化合物の徐放性製剤の製造法を鋭意

研究した結果、酸化亜鉛を水で処理して得られた成分ならびに水に難溶性の生理活性化合物と生体内分解性ポリマーとを含有するエマルションは、短時間で調製することが可能であり、しかも、このエマルションから水および溶媒を除去して得られた徐放性製剤では、高含量で含有する生理活性化合物を徐放ならびに放出
5 制御が可能であることを見出し、更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

- (1) 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分（例えば、水に難溶性の多価金属化合物と水を混合して得られる、
10 水処理した水に難溶性の多価金属化合物など；ここで、水処理した水に難溶性の多価金属化合物は、その一部または全部が水に難溶性の多価金属化合物（未変化体）であっても良い。）および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤；
- (2) 生理活性化合物が非ペプチド性化合物である前記（1）記載の徐放性製剤；
- (3) 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロ
15 ドラッグまたはそれらの塩である前記（1）記載の徐放性製剤；
- (4) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記（3）記載の徐放性製剤；
- (5) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記（3）記載の徐放性製剤；
- 20 (6) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記（3）記載の徐放性製剤；
- (7) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式（I）



（式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフ

エニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 n は 1 または 2 の整数を示し、環 A はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) で表される化合物またはその塩である前記 (3) 記載の徐放性製剤;

(8) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである前記 (3) 記載の徐放性製剤;

(9) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記 (3) 記載の徐放性製剤;

(10) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートまたはその塩である前記 (3) 記載の徐放性製剤;

(11) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシ-1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記 (3) 記載の徐放性製剤;

(12) 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記 (1) 記載の徐放性製剤;

(13) α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前記 (12) 記載の徐放性製剤;

(14) 乳酸とグリコール酸の組成モル比が 100/0~40/60 である前記 (13) 記載の徐放性製剤;

(15) 重合体の重量平均分子量が 3,000~50,000 である前記 (12) 記載の徐放性製剤;

- (16) 注射用である前記(1)記載の徐放性製剤；
- (17) 多価金属が亜鉛である前記(1)記載の徐放性製剤；
- (18) 多価金属化合物が酸化亜鉛である前記(17)記載の徐放性製剤；
- (19) さらに多価金属を含有してなる前記(1)記載の徐放性製剤；
- 5 (20) 多価金属が亜鉛である前記(19)記載の徐放性製剤；
- (21) 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去することを特徴とする前記(1)記載の徐放性製剤の製造法；
- (22) 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である前記(21)記載の徐放性製剤の製造法；
- 10 (23) 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分、生体内分解性ポリマーおよび多価金属を含有する液から水および溶媒を除去することを特徴とする前記(19)記載の徐放性製剤の製造法；
- (24) 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である前記(23)記載の徐放性製剤の製造法；
- 15 (25) 前記(1)記載の徐放性製剤を含有してなる医薬組成物；
- (26) 循環器系疾患の予防・治療剤である前記(25)記載の組成物；
- (27) 高血圧症の予防・治療剤である前記(25)記載の組成物；
- (28) 血圧日内変動異常の予防・治療剤である前記(25)記載の組成物；
- 20 (29) 臓器障害の予防・治療剤である前記(25)記載の組成物；
- (30) 水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分が、水に難溶性の多価金属化合物と水を混合して得られる成分である前記(1)記載の徐放性製剤；
- (31) 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物および水を
- 25 生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルジョンから水および溶媒を除去することを特徴とする水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤の製造法；
- (32) 水に難溶性の多価金属化合物および水を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルジョンに、水に難溶性の生理活性化合物を分散

させ、水および溶媒を除去することを特徴とする水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤の製造法；

(33) 前記(31)記載の製造法により得られる徐放性製剤；

5 (34) 混合する水が水に難溶性の生理活性化合物の放出制御剤となる前記(33)記載の徐放性製剤；

(35) 前記(32)記載の製造法により得られる徐放性製剤；

(36) 混合する水が水に難溶性の生理活性化合物の放出制御剤となる前記(35)記載の徐放性製剤；

10 (37) 水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分の存在下に、水に難溶性の生理活性化合物および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去することを特徴とする、水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤からの放出速度を制御する方法；

(38) 処理する水の量を調節(増減など)することを特徴とする前記(37)記載の方法；

15 (39) 水の存在下に、水に難溶性の生理活性化合物および水に難溶性の多価金属化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションから水および溶媒を除去することを特徴とする前記(37)記載の方法；

20 (40) 水の存在下に、水に難溶性の多価金属化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションに、水に難溶性の生理活性化合物を分散させ、水および溶媒を除去することを特徴とする前記(37)記載の方法；

(41) 内相に、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物および水を含有し、外相に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を含有してなるエマルション；等に関する。

25 本願明細書において、「水に難溶性」とは、 $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に1gの溶質を溶かすのに必要な水あるいは生理食塩水の量が100ml以上、好ましくは1000ml以上、さらに好ましくは10000ml以上であることを意味する。

本発明における生理活性化合物とは、哺乳動物(例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等)の病態・疾病の予防・治療に有効な生理活性化合物

で、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分と相互作用して徐放化あるいは安定化されるものであれば特に限定されず、ペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、非ペプチド性のものが好ましく、なかでも、分子量が約200～3000である生理活性化合物が好ましく、とりわけ、分子量が約300～2000である生理活性化合物が好ましい。

本発明で用いられる「水に難溶性の生理活性化合物」の好適な例としては、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物）、そのプロドラッグまたはそれらの塩などが挙げられる。

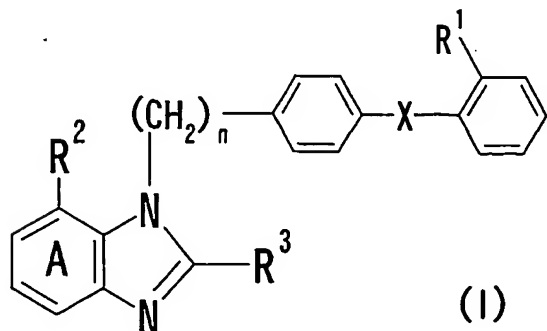
本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。

非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等の開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392

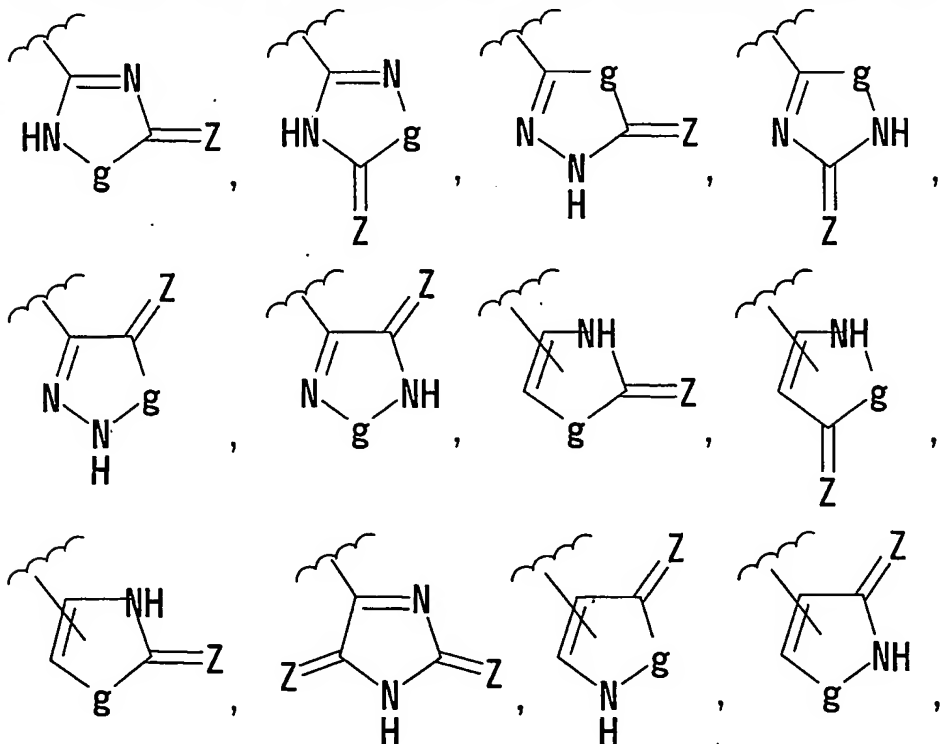
317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、
EP-459136 および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、
EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等
5 にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体
が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-
442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-44356
8等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-
483683、EP-518033、EP-520423、EP-58829
10 9、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル
オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、3
9巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化
合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化
合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗
15 作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよく、なかでも、ロサ
ルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、
カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサ
ルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、
イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、
20 オルメサルタンおよびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好まし
く用いられる。

また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例
えば、式 (I)

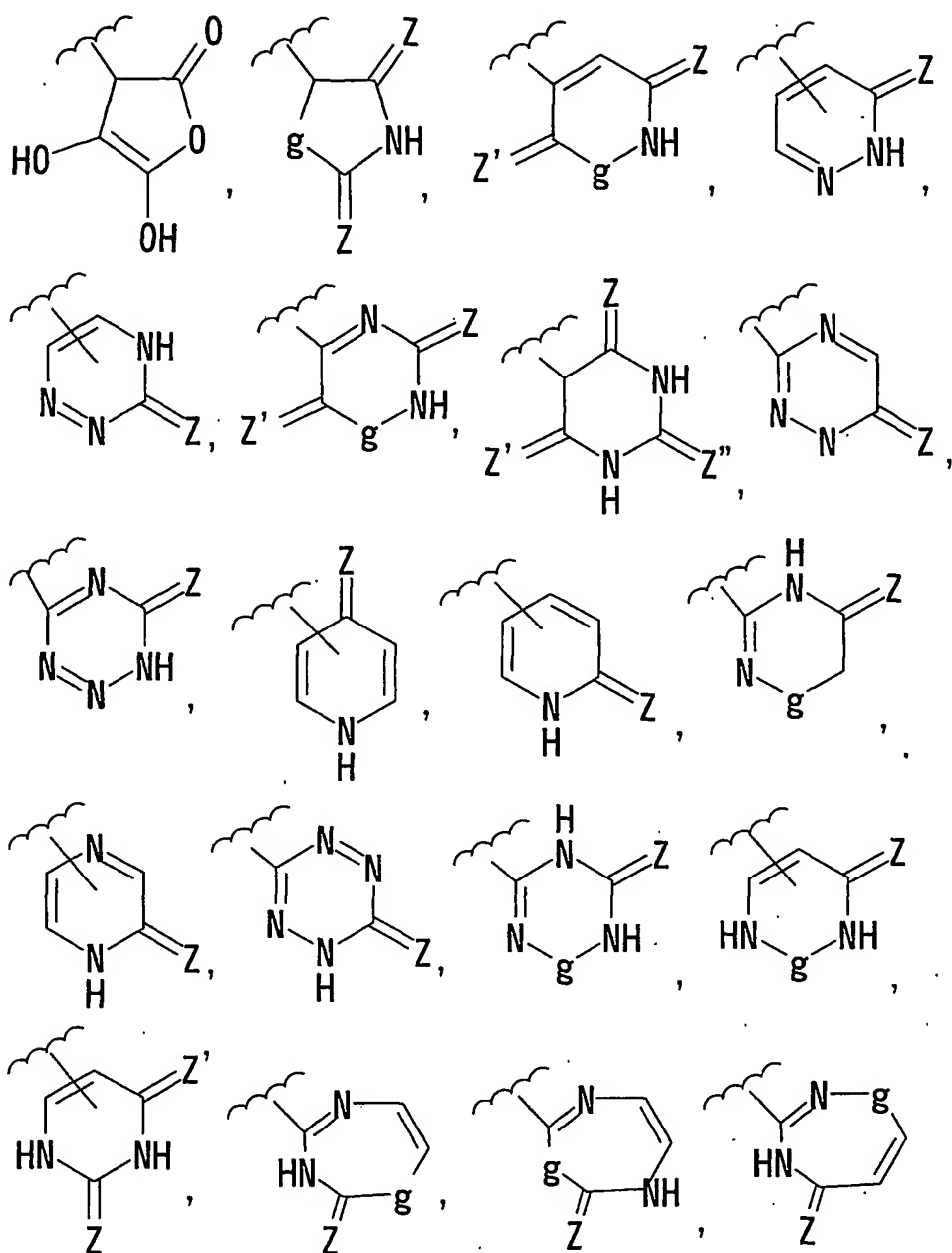


- (式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 X はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 n は1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

- 上記式(I)中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基($-NH SO_2 CF_3$)、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。
- 上記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

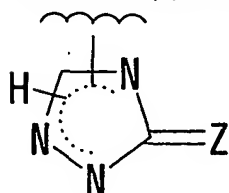


9

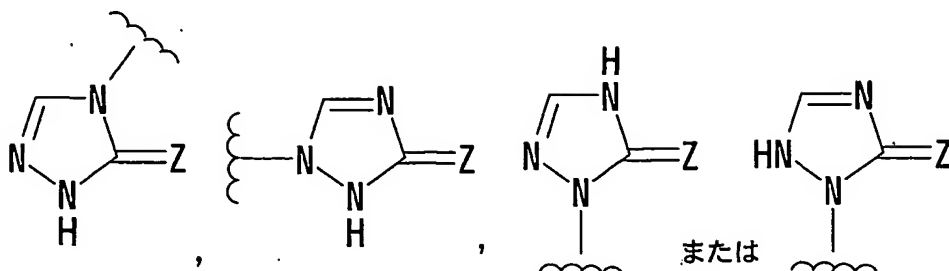


5

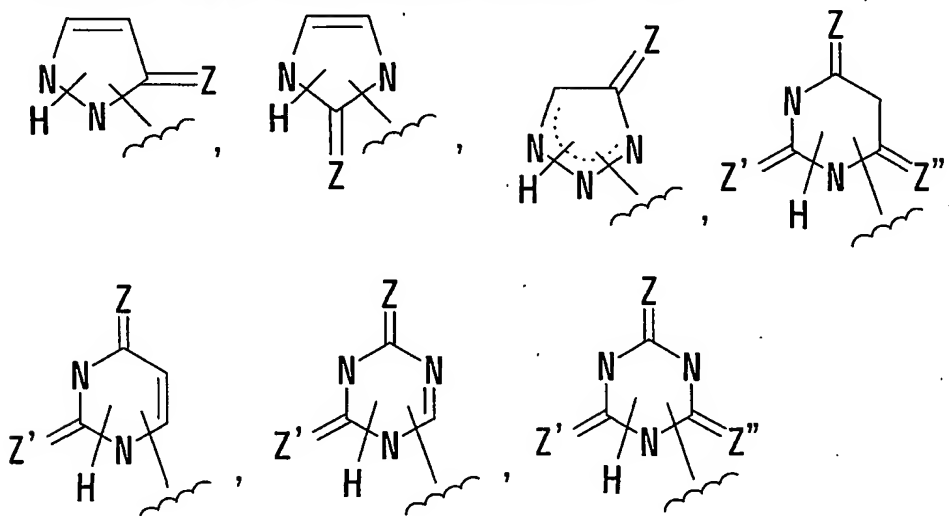
などが挙げられ、また、 R^1 で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中 g が $-NH-$ などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合していてもよい。例えば、 R^1 が



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、

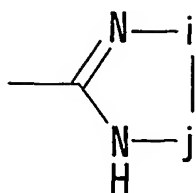


などが挙げられる。

上記式中、 g は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$ および $>=\text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、 m は0、1または2の整数を示す。

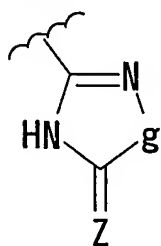
R¹で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアソロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアソロン環のようなプロトンドナーとしての-NH-
10 -や-OH基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基
またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、R¹で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、R¹で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

R¹で表される複素環残基としては、式

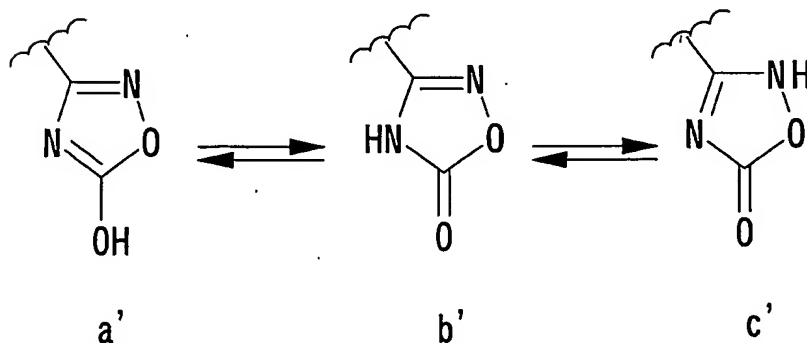


〔式中、i は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、j は $>=\text{O}$, $>=\text{S}$ または $>=\text{S}(\text{O})$ を示し、m は前記と同意義を示す〕で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

また、上記複素環残基 (R^1) は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

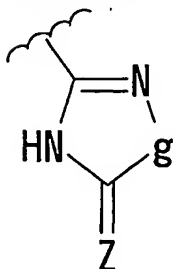


において、 $\text{Z}=\text{O}$, $\text{g}=\text{O}$ の時



10

のような a' , b' および c' の3つの互変異性体が存在するが式



で示される複素環残基は上記の a' , b' および c' のすべてを含むものである。

R¹としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基またはアシル基 (例、低級 (C₂₋₅) アルカノイル、ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

- 5 置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニル基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基 (例、メチル、トリフェニルメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)、(2) 低級 (C₁₋₄) アルコキシ-低級 (C₁₋₄) アルキル
- 10 基 (例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)、(3) 式-CH(R⁴)-O-COR⁵ [式中、R⁴は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-
- 15 8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、R⁵は (a) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 の
- 20 シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルキル基 (例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチ
- 25 ルなど)、(d) 炭素数 3-8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C₁₋₄) アルキル、低級 (C₁₋₄) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換

- されていてもよいアリール基（例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数3-8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど）、（j）炭素数3-8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基（例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど）または（k）置換されていてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など）を示す]で表される基などが挙げられる。

また、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基またはアシル基（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、ベンゾイルなど）などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基（前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる

基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、1ないし2個の低級 (C_{1-4}) アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

- 5 前記式中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆるプロドラッグ）であってもよく、
- また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基 ($-C(=N-OH)-NH_2$)、あるいは置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシル基
- 10 でそれぞれ保護された（1）カルボキシル基、（2）テトラゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ($-NH-SO_2CF_3$)、（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基のよう
- 15 に、化学的な反応により、 R^1 で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆる合成中間体）であってもよい。

- R^1 としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル（例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど）もしくはアシル基（例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、
- 20 ベンゾイルなど）で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル（好ましくは、テトラゾリル）またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル（好ましくはシアノ）が好ましく、とりわけテトラゾリルが好ましく用いられる。

- 前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下の
- 25 のスペーサーを介して結合していること（好ましくは直接結合）を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級 (C_{1-4}) アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-$

CH=CH-などが挙げられる。

前記式中、 n は1または2（好ましくは1）の整数を示す。

- 前記式中、環Aは置換基 R^2 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、（1）ハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、
- 5 （2）シアノ、（3）ニトロ、（4）置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル、（5）低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、（6）置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、 N -低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、メチルアミノなど）、 N 、 N -ジ低級（ C_{1-4} ）アルキルアミノ（例、ジメチルアミノなど）、 N -アリールアミノ（例、フェニルアミノなど）、脂環式アミノ（例、モルホリノ、ピペリジノ、
- 10 ノ、ピペラジノ、 N -フェニルピペラジノなど）など）、（7）式- $CO-D'$ 〔式中、 D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、低級（ C_{2-6} ）アルカノイルオキシ（例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど）、低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど）あるいは低級（ C_{3-6} ）シクロアルコキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）で置換されて
- 15 いてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシを示す〕で表わされる基、または（8）置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル（前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシル（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、ベンゾイル等）で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオ
- 20 ロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1～2個同時に置換されていてもよいが、置換基 R^2 以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル（例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲン

25 ンなどで置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキルなど）、ハロゲンなどが好ましく、置換基 R^2 以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

前記式中、 R^2 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、（1）エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、（2）テトラゾリル基、（3）トリフルオロメタ

ンスルホン酸アミド基 ($-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基 (前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくは

5 アシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

R^2 としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとして

10 は、例えば式 $-\text{CO}-\text{D}$ [式中、D は (1) 水酸基、(2) 置換されていてもよいアミノ (例えば、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノなど) または (3) 置換されていてもよいアルコキシ {例、(i) アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、N-低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 (C_{1-4}) アルキルアミノ、

15 ノ、ピペリジノ、モルホリノなど), ハロゲン, 低級 (C_{1-6}) アルコキシ、低級 (C_{1-6}) アルキルチオ、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル (例、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルなど) で置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ基、または

(ii) 式 $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^6)-\text{OCOR}^7$ [式中、 R^6 は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、

20 (c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、 R^7 は (a) 炭素数

25 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていても

- よいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルキル基（例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数
- 5 3 – 8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール
- 10 基（例、フェニル、*p*-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチル
- 15 オキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数 2 – 8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数 3 – 8 のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数 3 – 8 のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換
- 20 されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 1 – 3 の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つもの
- 25 など）、（j）炭素数 3 – 8 のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 2 – 3 の低級アルケニロキシ基（例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、

アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基
5 など) を示す] で表される基など} を示す] で表される基などが挙げられる。

R^2 としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$ 及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキ
10 ソ-1, 3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、 η -ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1- (エトキシカルボニロキシ) エトキシカルボニル、1- (アセトキシ) エトキシカルボニル、1- (イソブチロキシ) エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシ
15 カルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオン (例、 COO^- 、その誘導体など) を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、
20 カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

上記 R^2 としては、式 $-CO-D$ [式中、D は (1) 水酸基または (2) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 (C_{2-6}) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルカノイルオキシ、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオ
25 キシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシカルボニロキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す] で表わされる基が好ましく、なかでもカルボキシルが好ましい。

前記式中、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1) アルキル基、(2) アルケニル基、(3) アルキニル基、(4) シクロアルキル基、(5) アリール基、(6) アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記(1)のアルキル基としては、炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。

10 前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。

前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3~6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。

上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は、
20 水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C_{1-4})アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C_{1-4})アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C_{1-4})アルコキシ基、低級(C_{1-4})アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級(C_{1-4})アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基として
25 は、例えばフェニルなどがあげられる。

上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F, Cl, Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C_{1-4})アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C_{1-4})アルキルアミノなど)、低級(C_{1-4})アルコキシ(例、メトキシ、エトキ

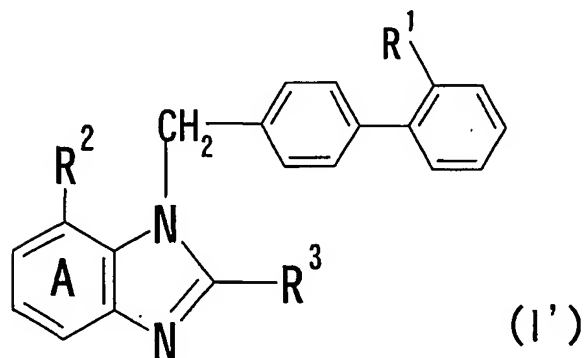
シなど)、低級 (C_{1-4}) アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオなど)、
低級 (C_{1-4}) アルキル (例、メチル、エチルなど) などを有していてもよい。

上記したなかでも、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、
置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されて
5 いてもよいアルキルまたはアルケニル基 (例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまた
は低級 (C_{1-4}) アルコキシ基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルま
たは低級 (C_{2-5}) アルケニル基など) が好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-5}) ア
ルキル (より好ましくは、エチル) が好ましい。

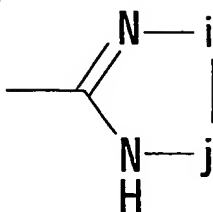
R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭
10 化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は
0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4})
アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

上記したなかでも、 R^3 としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ないし2
の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキ
15 ルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低
級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5})
アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低
級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ (より好ましくは、エトキ
シ) が好ましい。

20 式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物
のなかでも、式 (I')



(式中、 R^1 は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式



- 〔式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $>=O$, $>=S$ または $>=S(O)$ m を示し、 m は前記と同意義を示す〕で表される基を示し、環 A は置換基 R^2 以外に置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (例、水酸基、カルボキシ基、
- 5 ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基 R^2 以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 R^2 は式 $-CO-D$ [式中、 D は (1) 水酸基または (2) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 (C_{2-6}) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シ
- 10 クロアルカノイルオキシ、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは低級 (C_{3-8}) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す] で表わされる基を示し、 R^3
- 15 は $-O-$ 、 $-S(O)m-$ [m は 0 ないし 2 の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基 (好ましくは、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ;
- 20 より好ましくは、エトキシ) を示す。〕で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'
- 25 -(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキ

シメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピ
フェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2
-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オ
キサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾ
5 ル-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-
459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、
EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合
成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、E
10 P-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのブ
ロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。こ
のような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキ
シル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアル
15 カリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の
遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、
ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジ
シクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミ
ン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩
20 が挙げられる。

アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する
場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢
酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイ
ン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、
25 p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ
酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、A I
I拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条
件下で酵素や胃酸等による反応によりA I I拮抗化合物に変換する化合物、すな

わち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物をいう。A I I拮抗化合物のプロドラッグとしては、A I I拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、A I I拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；A I I拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、A I I拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；A I I拮抗化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、A I I拮抗化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってA I I拮抗化合物から製造することができる。

また、A I I拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でA I I拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、A I I拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

本発明における「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」とは、水に難溶性の多価金属化合物単独下、水に難溶性の生理活性化合物または／および生体内分解性ポリマーの共存下での水処理で生成する成分であり、処理条件・環境などを変化させることによって、水に難溶性の生理活性化合物の放出制御あるいは安定化を容易に達成することが可能である。

水処理は短時間、例えば1時間以内の処理であり、好ましくは30分以内、よ

り好ましくは10分以内、さらに好ましくは5分以内の処理であり、3分以内の処理が特に好ましい。

水の添加量は、多価金属化合物の量、生理活性化合物の種類や量、生体内分解性ポリマーの種類や量、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液の種類や量によって異なるが、例えば、多価金属化合物の重量に対して、一般的には3-500%、
5 より好ましくは5-300%、特に好ましくは10-150%の範囲から選ばれる。

添加する水は、生体内分解性ポリマーの有機溶媒に一部溶解しなくてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に分散・乳化させること
10 が好ましい。

添加する水には、必要であれば、多価金属化合物（例えば、酢酸亜鉛等）、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、ヒスチジン、リジン等）、アルブミン、ゼラチン、寒天、デキストリン、ポリビニルアルコール、炭酸、シュウ酸クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、
15 亜硫酸水素ナトリウム、ポリオール化合物（例えば、ポリエチレングリコール）、パラオキシ安息香酸エステル類（メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサール等を添加してもよい。

水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分としては、例えば、水に難溶性の多価金属化合物と水を混合して得られる、水処理した水に難溶性の多価金属化合物などが挙げられ、ここで、水処理した水に難溶性の多価金属化合物は、その一部または全部が水に難溶性の多価金属化合物（未変化体）であっても
20 良い。また、本発明の徐放性製剤の製造工程において、該水処理した水に難溶性の多価金属化合物は、水の共存下に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液とのエマルションを形成するのが好ましく、内相に、水に難溶性の生理活性化合物、
25 水に難溶性の多価金属化合物および水を含出し、外相に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を含出してなるエマルションを経由して、本発明の徐放性製剤の製造するのが好ましいが、水の共存下にエマルションを形成させることにより、短時間で安定かつ均一な乳化系を調整することが可能である。

本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、例えば、 α -ヒドロキシ

カルボン酸類（例、グリコール酸、乳酸等）、ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体またはこれらの混合物；ポリ- α -シアノアクリル酸エステル；ポリアミノ酸（例、ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸等）；無水マレイン酸系共重合体（例、スチレン-マレイン酸共重合体等）などが用いられる。

重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 α -ヒドロキシ酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。これらの中でも、 α -ヒドロキシカルボン酸重合体（好ましくは乳酸-グリコール酸重合体）、そのエステル体、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルなどが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体である。

生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は100/0～40/60が好ましく、100/0～50/50が特に好ましい。

上記の乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000～約50,000、好ましくは約4,000～約40,000、さらに好ましくは約5,000～約30,000である。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2～約4.0が好ましく、さらに約1.5～3.5が好ましい。

本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,000、156,000、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、500の14種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定には、GPCカラムKF804L×2（昭和電工製）を使用し、移動相としてクロロホルムを用いた。また、生体内分解性ポリマーをアセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カ

リウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出した。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は、分析または解析条件（例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の
5 選択、ベースラインの選択等）によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば、乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸－グリ
10 PC測定による数平均分子量の約0.2～約1.5倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.3～約1.2倍の範囲内であることをいう。

乳酸－グリコール酸重合体は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合（特開昭61-28521号）あるいはラクタイドとグリコライド等の環状体からの触媒を用いた開環重合（Encyclopedic Handbook of Biomaterials and
15 Bioengineering PartA: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc., 1995年）で製造できる。

開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有さない重合体であるが、該重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体（ジャーナル オブ コントロールド リリース（J. Controlled Release）、41巻、24
20 9-257頁、1996年）を用いることもできる。

上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸－グリコール酸重合体は公知の製造法（例えば、無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照）で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法（例えば、WO94/15587号公報参照）で製造で
25 きる。

また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸－グリコール酸重合体は、例えばベーリンガー インゲルハイム（Boehringer Ingelheim KG）から市販されているものを用いてもよい。これらの生体内分解性ポリマーは単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。

本発明で用いられる多価金属としては、生体に悪影響を及ぼさない化合物であれば特に限定されず、金属種としては例えば2価（例、鉄、亜鉛、銅、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、スズ、マンガン等）、3価（例、鉄、アルミニウム、マンガン等）、4価（例、スズ等）などの多価金属（好ましくは、亜鉛
5 など）が用いられる。

本発明で用いられる「多価金属化合物」は、無機物あるいは有機物等との化合物または金属酸化物などとして用いてもよく、金属イオンとして用いてもよいが、金属酸化物を用いて水処理して得られる成分を適用するのが好ましい。

多価金属の好ましい具体例としては、例えば鉄、アルミニウム、亜鉛、カルシ
10 ウム、マグネシウム等が挙げられる。多価金属の特に好ましい具体例としては、亜鉛が挙げられる。

無機物としては、例えばハロゲン化水素（例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸等）、硫酸、硝酸、チオシアン酸等の無機酸等が用いられる。

有機物としては、例えば脂肪族カルボン酸、芳香族酸などの有機酸、及びアセ
15 チルアセトン等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは炭素数1ないし9の脂肪族カルボン酸（例、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、脂肪族トリカルボン酸など）等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、飽和あるいは不飽和のいずれであってもよい。

脂肪族モノカルボン酸としては、例えば炭素数1ないし9の飽和脂肪族モノカル
20 ボン酸（例、炭酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族モノカルボン酸（例、アクリル酸、プロピオール酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸等）などが用いられる。

脂肪族ジカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族ジカルボ
25 ン酸（例、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸等）などが用いられる。

脂肪族トリカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族トリカル
ボン酸（例、トリカルバリル酸、1,2,3-ブタントリカルボン酸等）などが用い

られる。

前記の脂肪族カルボン酸は、水酸基を1ないし2個有していてもよく、このような例としては、例えばグリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等が挙げられる。

- 5 脂肪族カルボン酸は、好ましくは脂肪族モノカルボン酸である。さらに好ましくは炭素数2ないし9の脂肪族モノカルボン酸である。脂肪族カルボン酸の特に好ましい具体例としては酢酸が挙げられる。

芳香族酸としては、例えば安息香酸、サリチル酸、フェノールスルホン酸などが用いられる。

- 10 金属化合物の具体例としては、

鉄と無機酸との塩〔例、ハロゲン化鉄（例、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、フッ化鉄等）、硫酸鉄、硝酸鉄、チオシアン酸鉄等〕、鉄と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸鉄塩（例、炭酸鉄、酢酸鉄、グリコール酸鉄、乳酸鉄、酒石酸鉄等）、芳香族鉄塩（例、安息香酸鉄、サリチル酸鉄、フェノールスルホン酸鉄等）〕、

- 15 鉄アセチルアセトナートなど、

亜鉛と無機酸との塩〔例、ハロゲン化亜鉛（例、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、フッ化亜鉛等）、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛等〕、亜鉛と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸亜鉛塩（例、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛、グリコール酸亜鉛、乳酸亜鉛、酒石酸亜鉛等）、芳香族亜鉛塩（例、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、フェノールスルホン酸亜鉛等）〕、亜鉛アセチルアセトナートなど、

- 20 カルシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化カルシウム（例、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、フッ化カルシウム等）、硫酸カルシウム、硝酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム等〕、カルシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸カルシウム塩（例、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム等）、芳香族カルシウム塩（例、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム等）〕、カルシウムアセチルアセトナートなど、

マグネシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化マグネシウム（例、塩化マグネ

- シウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等)、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、チオシアン酸マグネシウム等)、マグネシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸マグネシウム塩(例、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、
- 5 酒石酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム等)、芳香族マグネシウム塩(例、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム等)〕、マグネシウムアセチルアセトナートなど、及び

金属酸化物(例、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化銅、酸化マンガン等)が挙げられる。

- 10 多価金属化合物は、好ましくは酸化亜鉛、塩化鉄、鉄アセチルアセトナート、酢酸亜鉛、亜鉛アセチルアセトナート、酢酸カルシウム、カルシウムアセチルアセトナート、酢酸マグネシウム、マグネシウムアセチルアセトナート等が用いられ、より好ましくは酸化亜鉛が用いられる。

- 本発明の「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」において、
- 15 原料として用いられた多価金属と同一または異なった多価金属(水で未処理の多価金属化合物)が、本発明の徐放性製剤中に存在していてもよく、かかる多価金属は、多価金属化合物(無機物あるいは有機物等との化合物または金属酸化物など)として存在していてもよく、金属イオンとして存在していてもよく、生理活性化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩および生体内分解性ポリマーの何
- 20 れか一方あるいは両方とそれぞれ複合体を形成していてもよい。

本願発明においては、含有してもよい多価金属の一部を亜鉛あるいは異種の金属塩にした生体内分解性ポリマーとして用いてもよい。この生体内分解性ポリマーの金属塩は、例えば特開平09-221420号公報記載の方法あるいは準じた方法で製造することができる。

- 25 本発明の徐放性製剤の好ましい製造法としては、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去する方法などが挙げられる。生理活性化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と多価金属との複合体を原料として用いることによって当該液に「水に難溶性の多価金属化合物を

30.

水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属を含有させてもよく、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」の調製時における多価金属化合物の水処理の際に、水に添加することによって当該液に「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属を含有させてもよい。「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」に由来する多価金属以外の多価金属の一部または全部は、当該液において、生理活性化合物および生体内分解性ポリマーの何れか一方あるいは両方と複合体を形成してもよい。

本発明の徐放性製剤における生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」の配合量は、生理活性化合物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」および生体内分解性ポリマーを出発原料とする場合、この三者の和に対して生理活性化合物は、通常約1～約50重量%、より好ましくは約15～45重量%、特に好ましくは約20～40重量%で、他方、「水処理する水に難溶性の多価金属化合物」は、通常約0.5～約20重量%、より好ましくは約1～約15重量%、特に好ましくは約2～約10重量%である。

本発明の徐放性製剤の形態は特に限定されないが、非経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、経粘膜剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤などが考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。

発明を実施するための最良の形態

本発明の生理活性化合物、短時間処理で酸化亜鉛から生成する成分および生体内分解性ポリマーを含有する徐放性製剤、例えば、マイクロカプセル（以下マイクロスフィアと称することもある）の製造法について例示する。

(I) 水中乾燥法

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に、上記の配合量に示した重量比率になるように、水に難溶性の生理活性化合物、1種または2種以上の水に難溶性の多

価金属化合物および水を加え、水、水に難溶性の生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を作る。このとき、水に難溶性の生理活性化合物、1種または2種以上の水に難溶性の多価金属化合物および水はそれぞれ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に一部溶解せず、分散していてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に短時間に分散させることが好ましい。

- 水の添加は、水に難溶性の多価金属化合物が存在し、かつ公知の方法で十分に混合できる条件であれば、水に難溶性の生理活性化合物および生体内分解性ポリマーの何れかあるいは両者が共存しない条件下で行ってもよい。
- 10 例えば、まず水に難溶性の多価金属化合物を水と共に生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に加えて十分に混合し、次いで生理活性化合物を添加して再度分散させるような多段階にわたる生理活性化合物を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液の調製法中の1プロセスとしてもよい。

- 該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素としてはジクロロメタンが、アルコールとしてはエタノール、メタノールが好適である。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、例えば、薬物の安定性、溶解性を保つための可溶化剤として、炭酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサール

等を添加してもよい。

- 生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約560重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

また、ジクロロメタンとの混合有機溶媒としてエタノールあるいはメタノールを用いた場合、混合有機溶媒中のジクロロメタンの比率は、一般的には約10～約99体積%、より好ましくは約20～約98体積%、特に好ましくは約30～約95体積%から選ばれる。

- 10 次いで、得られた水、水に難溶性の生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）／W（水相）エマルションを形成させた後、油相中の水および溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5
- 15 倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

- 上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO／Wエマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセル
- 20 ロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、または2種類以上を組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、
- 25 好ましくは約0.01～10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05～約5重量%の範囲で用いられる。

上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。

該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単

糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体等が挙げられる。

- 上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なか
5 でも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。

上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちメタノールが好ましい。

- 上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、
10 ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。

上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

- 上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。
15

上記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。

これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。

- 20 これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。

- 水および有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして水および有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら水および有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。
25

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している生理活性化合物、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水等に分散して凍結乾燥する。

製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）等の水溶性多糖、グリシン等のアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質等が用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

- 5 また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10～20℃の昇温速度の条件下で、示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは、生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして
- 10 乳酸－グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より5℃高い温度範囲で加温する。

- 加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。
- 15 加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

- 該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。
- 20 また、マイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去は、超臨界流体（CO₂など）、加圧気体（CO₂など）などを用いる方法で行うこともできる。

（II）相分離法

- 25 本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記（I）の水中乾燥法に記載した水、水に難溶性の生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に、コアセルベーション剤を攪拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01～1,000倍、好ましく

は約0.05～500倍、特に好ましくは約0.1～200倍から選ばれる。

コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生理活性化合物と生体内分解性ポリマー両者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、
5 大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返して洗浄して生理活性化合物および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記(I)の水中乾燥法で記載と同様
10 様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体、加圧気体などによる脱溶媒を行ってもよい。

(III) 噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記(I)の水中乾燥法に記載した水、水に難溶性の生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」を含んだ生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を
15 ノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の水および有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記(I)の水中乾燥法で記載と同様
20 の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体、加圧気体などによる脱溶媒を行ってもよい。

上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法(I)の水中乾燥法に記載した水、水に難溶性の生理活性化合物および「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」を含んだ生体内分解性ポリマーの有機
25 溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粉末としてもよい。

さらには、粉碎した微粉末をマイクロカプセルの製造法(I)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体、

加圧気体などによる脱溶媒を行ってもよい。

ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性ポリマーの分解速度、「水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分」や水の添加量、多価金属化合物の種類や量に対応して薬物放出が制御できる。

- 5 本発明の徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、吸入剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）などとして投与することができる。また、針なし注射器によっても投与
- 10 することができる。

- 例えば、本発明の徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニ
- 15 トール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。

- 本発明の徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1
- 20 ～300 μm 、好ましくは約0.5～150 μm の範囲、さらに好ましくは約1から100 μm の範囲である。

本発明の徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、およびこれらを組み合わせた方法あるいは防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

- 25 本発明の徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。

本発明の徐放性製剤の投与量は、主薬である生理活性化合物の種類と含量、剤形、生理活性化合物放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なる。

るが、生理活性化合物の有効量であればよい。主薬である生理活性化合物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg~5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

- 5 1回当たりの徐放性製剤の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg~50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg~30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

- 投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、または数か月（例、3か月、4か月、6か月など）に1回等、生理活性化合物の種類と含量、剤形、生理活性化合物の放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。
- 10

また、本発明の徐放性製剤は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療が困難または不可能な患者にも有利に用いることができる。

- 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、これらは安全性が高く、投与直後に血中濃度が上昇しても、血圧が下がり過ぎることはない。本発明の徐放性製剤は以下の疾患の治療剤として使用することが可能であり、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して投与量・回数の低減が可能であり、しかも血中薬物濃度の変動が少なく、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより
- 15
- 20 明確になることが期待される。

- 安全性に関しては、通常の使用状況では上記の理由により過降圧等の危険は内服等に比べ少ないが、交通事故などの大量の体液喪失を伴う事態の発生などで過降圧を生じた場合でも、アンギオテンシンIIのみならず救急医療現場で通常使用される薬剤（カテコールアミン製剤など）の静脈内投与により即座に昇圧が可能
- 25
- であり、さらには低血圧治療薬の経口投与によっても持続的な昇圧が可能なため、緊急時の急性対応のみならず長期の対処も可能である。

生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の対象となる疾患としては、アンギオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンギオテンシンIIの存在により、あるいはアンギオ

テンシンIIが存在すると誘発される因子により、発症または発症が促進する疾患などが挙げられる。

- このような疾患としては、例えば高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎

- 等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患など）、血液・造血管器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患が挙げられる。
- 25 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、長期的にアンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常として

- は、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、インスリン感受性の低下、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン
- 5 (PDGF, VEGF, FGF, インターローキン, $\text{TNF-}\alpha$, MCP-1 など) の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサン A_2 など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、
- 10 耐糖能異常、代謝異常（血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられ、なかでも、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベーション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として、
- 15 有利に用いることができる。

- 本発明の徐放性製剤において、生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）である場合、門脈圧亢進症予防・治療剤として有利に使用することが可能である。食道静脈瘤破裂は夜間に多発する（Hepatology 1994;19:595-601）ことが知られており、本剤では、一定の血液中濃度を昼夜問わず維持することが可能なため、
- 20 経口剤で投与する場合に比較して、投与量・回数の低減が可能であるばかりでなく、血中薬物濃度の変動が少ないことから安定した門脈圧の低下が期待できる。以上の本剤の特長は食道や胃の静脈瘤破裂の予防薬としての有用性を示すものである。また、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより
- 25 明確になることも期待される。さらに、生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）は、HGF（Hepatocyte Growth Factor：肝細胞増殖因子）産生促進に有効であることが期待され、肝再生および肝機能回復への寄与が期待できる。

また、生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特

に、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタンなど）の血液中濃度を、昼夜問わず一定に維持することにより、脳梗塞等の脳血管障害の予防・治療効果がより明確になることも期待される。

- 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、患者の
- 5 治療方法としては、アンギオテンシンII拮抗剤の経口投与剤を一定期間投与し、該患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与することも考えられる。経口投与されるアンギオテンシンII拮抗剤と徐放性製剤に含有されるアンギオテンシンII拮抗剤は同じものであっても別なものであってもよい。また、アンギオ
- 10 テンシンII拮抗剤以外の降圧剤（カルシウム拮抗剤、利尿剤、ベータ遮断薬など）を予め経口投与しておいて、患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与してもよい。また、本発明の徐放性製剤と通常アンギオテンシンII拮抗剤と併用される利尿降圧剤（経口剤）を併用してもよい。

- また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-C o A還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、インシュ
- 15 リン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、他の高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、肝臓疾患治療薬、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬、胆道疾患治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬、泌尿器・男性性器疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの
- 20 化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸
- 25 収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬など

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など

骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤〔例、メナテトレノン（グラケー）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE₂、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1、-2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、(2R,4S)-(-)-N-[4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl]-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等）など；

糖尿病治療薬：アクトス、ロジグリタゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、

イスジリン類など；

- 肝臓疾患治療薬：グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファーゲン等〕、肝水解物、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕、リン脂質〔例、ポリエンホスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミン
- 5 B1, B2, B6, B12, C等〕、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等〕、インターフェロン〔例、インターフェロン α 、 β 等〕、肝生脳症治療薬〔例、ラクツロース等〕、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バソプレッシン、ソマトスタチン等〕など；

- 胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬：制酸剤〔例、ヒスタミンH₂拮抗薬（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール等）など〕；
- 10

胆道疾患治療薬：催胆薬〔例、デヒドロコール酸等〕、排胆剤〔例、硫酸マグネシウム等〕など；

- 甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニンナトリウム（サイロニン、チロミン）等；
- 15 ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チクロピジン、クロピドグレル、
- 20 FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる；

- HMG-CoA還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、
- (+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-
- 25 3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、血液凝固因子X a 阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、t P A、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、G P IIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕など

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など

心筋保護薬：心臓A T P - K用 開口薬、N a - H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など

- 10 抗炎症薬：アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤〔例、インドメタシンなど〕、ステロイド剤〔例、デキサメタゾンなど〕など

抗アレルギー薬：抗ヒスタミン薬〔例、マレイン酸クロルフェニラミンなど〕、刺激療法剤〔例、ブシラミンなど〕、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、

- 15 フマル酸ケトチフェンなど

抗腫瘍薬：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など

中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など

- 20 婦人科疾患治療薬：〔例、更年期障害治療薬（結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど）、乳癌治療薬（クエン酸タモキシフェンなど）、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬（酢酸リュープロレリン、ダナゾールなど）〕など

- 25 泌尿器・男性性器疾患治療薬：〔例、前立腺肥大症治療薬（塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンなど）、前立腺がん（酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど）〕など

感染症治療薬：〔例、抗生物質製剤（塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、アンピシリンなど）、化学療法剤（サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など）、生物学的製剤（ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類）など〕など

その他に抗肥満薬（マジンドールなど）、抗リウマチ薬など

さらには、生体由来の各種因子またはその遺伝子導入による治療（例、HGF、VEGF等の血管新生促進因子またはそれらの遺伝子導入による虚血性疾患治療等）など

- これらの薬剤と本発明の徐放性製剤とを組み合わせる場合、各薬物を一つの徐放性製剤に配合してもよいが、上記の薬剤を薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、本発明の徐放性製剤と別々にあるいは同時に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。

実施例

以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

15 参考例 1

- 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ペンズイミダゾール-7-カルボン酸（以下、化合物Aと略記する）2 g と酸化亜鉛（TYPE V、和光純薬工業製）0.36 g とを乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製）3.6 g をジクロロメタン 11 ml とエタノール 0.4 ml とに溶解した溶液に添加し、14 時間室温で振とう攪拌して白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、8,500 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマンニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は98%で、マイク

ロカプセル中の化合物A含量は33.0%であった。

比較例 1

- 14 時間の振とう撹拌をホモジナイザーによる1分間の分散混合に変更した以外、参考例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は100%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は33.5%であった。

実施例 1

- 蒸留水 0.4 ml を添加し、固体（化合物A および酸化亜鉛）と共に同回転数、1分間のホモジナイザーによる分散（乳化）混合を行った以外、比較例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は32.6%であった。

実施例 2

- 添加蒸留水量を 0.08 ml に変更した以外、実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は32.5%であった。

15 実験例 1

- 参考例1、比較例1、実施例1、2で得られたマイクロカプセル 25 mg を 0.1 ml の分散媒（5 mg のカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mg のポリソルベート 80、50 mg のマンニトールを蒸留水 1 ml に溶解した液）に分散して7週齢雄性 SDラットの首背部皮下に 23G 注射針で投与した。投与後経時的にラット腹部大動脈より脱血して屠殺後、投与部位に残存するマイクロカプセルを取り出し、この中の化合物を定量して算出した化合物の残存率を表1に示す。

表1 マイクロカプセル皮下投与後の化合物の平均残存率 (n=3 - 5)

	1 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
参考例 1	93%	76%	49%	20%	6%
比較例 1	10%	ND	ND	ND	ND
実施例 1	91%	68%	17%	2%	0%
実施例 2	95%	76%	48%	21%	3%

ND: not done

短時間の水処理で酸化亜鉛から生成する成分を含有する実施例 1 および 2 の製剤では、長時間をかけて酸化亜鉛を含む製剤成分を混合して成分間の相互作用を形成させた参考例 1 と同様に、比較例 1 の水を添加せずに短時間処理して製造した製剤とは異なって、顕著に生理活性化合物の初期放出が抑制された。比較例 1 の水を添加せずに短時間処理して製造した製剤では、生理活性化合物の著明な過剰初期放出が認められた。初期放出が抑制された実施例 1 および 2 の製剤での以降の生理活性化合物の放出速度は短時間処理時に添加した水の量によって変化し、添加した水の量が多い実施例 1 での放出速度が添加水量の少ない実施例 2 よりも速く、添加する水の量によって生理活性化合物の放出速度が制御できることを確認した。

実施例 3

化合物 A 4 g と酸化亜鉛 (TYPE V、和光純薬工業製) 0.72 g とを、乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 10,600) 7.2 g をジクロロメタン 22 ml とエタノール 0.8 ml とに溶解した溶液に添加し、そこに蒸留水 0.16 ml を加えた後、直ちに比較例 1 と同様の条件でホモジナイザーによる分散 (乳化) 混合を行い、白濁した溶液を得た。これを平板上に半径約 5 cm の円形に流延し、室温で 15 時間減圧乾燥して乾燥物を得た。この乾燥物を孔径 250 μm の篩上で粗粉碎、篩過して得た乾燥物のうちの 5 g とマンニトール 0.4 g とを混合した後、ジェットミル装置 (A-OJET、セイシン企業製) を用い、空気圧 2 kg/cm² で気体粉碎して平均粒子径 21 μm の微粒子を得た。微粒子中の化合物 A 含量は 31.0% であった。

実施例 4

実施例 3 と同処方・操作で分散 (乳化) 混合して得た白濁した溶液を以下の条件でスプレードライ (Mobile Minor、ニロジャパン製) してサイクロン下乾燥物として平均粒子径 32 μm の微粒子を得た。

噴霧方式:	二流体ノズル (ノズル径 1.2 mm)
空気圧力:	1 kg/cm ²
乾燥室入口温度:	90℃
乾燥室出口温度:	40-43℃

得られた微粒子中の化合物A含量は28.1%であった。

実験例 2

- 比較例 1、実施例 2～4 で得られたマイクロカプセルおよび微粒子約5 mgを17P
バイアル中で1% CTAB含有グリシン緩衝液 (pH10, 25 mM) 12 mlに加えてゴム栓密
5 栓後、42℃、120回/分で振盪攪拌した。経時的に0.1 mlをゴム栓を通して抜き取
り、0.25 μ mフィルター後化合物A濃度を測定して放出率を算出した。その結果を
表 2 に示す。

表 2 In vitro放出性試験での化合物平均放出率 (n=3)

	1 時間後	2 時間後	4 時間後	6 時間後	24 時間後
比較例 1	98.6%	—	—	—	—
実施例 2	19.7%	27.8%	43.7%	56.7%	94.4%
実施例 3	28.9%	37.4%	54.1%	64.6%	87.2%
実施例 4	16.2%	25.2%	41.7%	60.8%	94.8%

- 実験例 1 のin vivoで放出が速かった比較例 1 試料は設定した in vitro試験系
10 でも放出が速いことを確認した。実施例 3 および 4 の放出性はin vivoで 4 週間に
わたる持続的な放出が確認されている実施例 2 の放出性とほぼ同様であったこと
から、実施例 3 と 4 の試料はin vivoでは 4 週間程度の徐放性を有することが示唆
された。

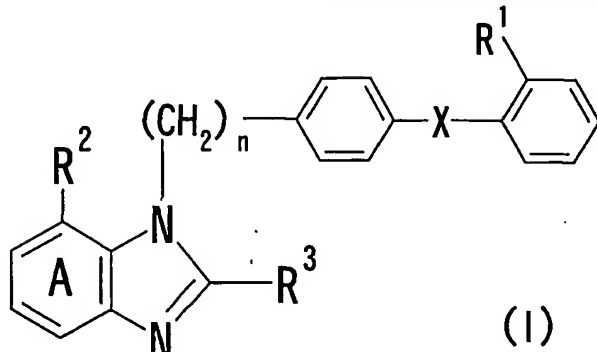
15 産業上の利用可能性

- 本発明の徐放性製剤は、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成
分を含有する製剤であり、製剤製造が短時間で終了できるとともに、生理活性化
化合物を高含量で含有し、かつその放出速度を制御できるので、長期間に渡って生
理活性化化合物の所望の薬理作用が期待できる。
- 20 水に難溶性の生理活性化化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の
場合、一定の血液中濃度を維持できるように経口剤で投与する場合に比較して血
中薬物濃度の変動が少なく、安定した薬理作用の継続が期待できる。従って、自
覚症状が少ない患者群での服用時刻の変動や服用の中断などの意図的な服用忌避

- などによる病状の悪化を生じにくく、高血圧症、血圧日内変動異常、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、虚血性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、心筋虚血、心筋症、静脈機能不全、心筋梗塞
- 5 後の心不全進行、脳血管障害後遺症などのみならず、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体腎炎、放射線照射による腎症、粥状動脈硬化症、動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後の血管肥厚または閉塞、バイパス手術後の血管再閉塞、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、高アルドステロン症、糸球体硬化症、腎不全、門脈圧亢
- 10 進症、緑内障、高眼圧症、高脂血症、狭心症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症、血栓症、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症、老人性痴呆、知覚機能障害、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、メヌエル症候群、強皮症、またはめまいに伴う不安症状、緊張症状および不快精神状態、さらに消化不良、自律神経機能障害、重症筋無力症ま
- 15 たは癌および癌関連疾患等の治療効果がより明確になることが期待される。また、本発明の徐放性製剤は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療が困難または不可能な患者にも用いることができる優れた薬剤である。

請求の範囲

1. 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤。
- 5 2. 生理活性化合物が非ペプチド性化合物である請求項 1 記載の徐放性製剤。
3. 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 1 記載の徐放性製剤。
4. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項 3 記載の徐放性製剤。
- 10 5. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項 3 記載の徐放性製剤。
6. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項 3 記載の徐放性製剤。
7. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式 (I)



15

(式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していることを示し、n は 1 または 2 の整数を示し、環 A はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す) で表される化合物またはその塩である請求項 3

20 記載の徐放性製剤。

8. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、

カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項 3 記載の徐放性製剤。

9. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシ-1-[[2'-
5 - (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項 3 記載の徐放性製剤。

10. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'-
10 - (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩である請求項 3 記載の徐放性製剤。

11. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシ-1-[[2'-
- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項 3 記載の徐放性製剤。

15 12. 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項 1 記載の徐放性製剤。

13. α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項 12 記載の徐放性製剤。

20 14. 乳酸とグリコール酸の組成モル比が 100/0~40/60 である請求項 13 記載の徐放性製剤。

15. 重合体の重量平均分子量が 3,000~50,000 である請求項 12 記載の徐放性製剤。

16. 注射用である請求項 1 記載の徐放性製剤。

17. 多価金属が亜鉛である請求項 1 記載の徐放性製剤。

25 18. 多価金属化合物が酸化亜鉛である請求項 17 記載の徐放性製剤。

19. さらに多価金属を含有してなる請求項 1 記載の徐放性製剤。

20. 多価金属が亜鉛である請求項 19 記載の徐放性製剤。

21. 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去

することを特徴とする請求項 1 記載の徐放性製剤の製造法。

22. 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 21 記載の徐放性製剤の製造法。

23. 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分、生体内分解性ポリマーおよび多価金属を含有する液から水および溶媒を除去することを特徴とする請求項 19 記載の徐放性製剤の製造法。

24. 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはそれらの塩である請求項 23 記載の徐放性製剤の製造法。

25. 請求項 1 記載の徐放性製剤を含有してなる医薬組成物。

26. 循環器系疾患の予防・治療剤である請求項 25 記載の組成物。

27. 高血圧症の予防・治療剤である請求項 25 記載の組成物。

28. 血圧日内変動異常の予防・治療剤である請求項 25 記載の組成物。

29. 臓器障害の予防・治療剤である請求項 25 記載の組成物。

30. 水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分が、水に難溶性の多価金属化合物と水とを混合して得られる成分である請求項 1 記載の徐放性製剤。

31. 水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物および水を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションから水および溶媒を除去することを特徴とする水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤の製造法。

32. 水に難溶性の多価金属化合物および水を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションに、水に難溶性の生理活性化合物を分散させ、水および溶媒を除去することを特徴とする水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤の製造法。

33. 内相に、水に難溶性の生理活性化合物、水に難溶性の多価金属化合物および水を含有し、外相に、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を含有してなるエマルション。

34. 請求項 31 記載の製造法により得られる徐放性製剤。

35. 請求項 32 記載の製造法により得られる徐放性製剤。

36. 水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分の存在下に、水に

難溶性の生理活性化合物および生体内分解性ポリマーを含有する液から水および溶媒を除去することを特徴とする、水に難溶性の生理活性化合物の徐放性製剤の放出速度を制御する方法。

37. 処理する水の量を調節することを特徴とする請求項35記載の方法。

- 5 38. 水の存在下に、水に難溶性の生理活性化合物および水に難溶性の多価金属化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションから水および溶媒を除去することを特徴とする請求項35記載の方法。

39. 水の存在下に、水に難溶性の多価金属化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液と混合して得られるエマルションに、水に難溶性の生理活性化合物を

- 10 分散させ、水および溶媒を除去することを特徴とする請求項35記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K47/30, 9/14, 9/19, 31/4184, 31/4249, 45/00,
C07D403/10, 413/10, A61P9/00, 9/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K47/30, 9/14, 9/19, 31/4184, 31/4249, 45/00,
C07D403/10, 413/10, A61P9/00, 9/12, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 96/7399, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 14 March, 1996 (14.03.96), Full text & JP, 8-217691, A	3-11, 22, 24
Y	WO, 99/44590, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 10 September, 1999 (10.09.99), Full text & JP, 11-315034, A	3-11, 22, 24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 May, 2001 (14.05.01)

Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01191

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1,2,12-21,23,25-39
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although inventions containing the term "physiologically active compound hardly soluble in water" are stated in these claims, only a part of such compounds are presented in the description and the particular scope thereof cannot be specified concerning such compounds except those cited in the description, which makes it impossible to practice any meaningful international search. With respect to the "physiologically active compound hardly soluble in water", therefore, this international search has been practiced mainly on the compounds cited in the description.


3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K47/30, 9/14, 9/19, 31/4184, 31/4249, 45/00, C07D403/10, 413/10, A61P9/00, 9/12, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K47/30, 9/14, 9/19, 31/4184, 31/4249, 45/00, C07D403/10, 413/10, A61P9/00, 9/12, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1992 日本国公開実用新案公報 1971-1992 日本国登録実用新案公報 1994-1996 日本国実用新案登録公報 1996-2001		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 96/7399, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 14. 3月. 1996 (14. 03. 96) 全文 & JP, 8-217691, A	3-11, 22, 24
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14. 05. 01	国際調査報告の発送日 22.05.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 電話番号 03-3581-1101 内線 6247	4C 9841 

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/44590, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 10. 9月. 1999 (10. 09. 99) 全文 & JP, 11-315034, A	3-11, 22, 24

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1, 2, 12-21, 23, 25-39 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲には、「水に難溶性の生理活性化合物」なる用語を含む発明が記載されているが、これらの物について、明細書に具体的に記載されているものはごく一部であり、それら以外についてはその示す具体的なものの範囲を特定することができないため、有意義な国際調査を行うことができない。したがって、この国際調査では、「水に難溶性の生理活性化合物」については、明細書中に具体的に記載されているものを中心に国際調査を行った。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.